Aus dem Pharmakologischen Universitäts-Institut
Direktor: Prof. Dr. Keeser

Ueber die Wirksamkeit von Thyroxin und Dijodtyrosin auf die Zell-Atmung

Dissertation

zur

Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Hermann Hackstein
aus Duisburg - Ruhrort

Rostock 1934
Druck von Ernst Vetter, Rochlitz i. Sa.

Referent: Prof. Dr. Keeser

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Im Rahmen anderer Untersuchungen wurden am hiesigen pharmakologischen Institut die synthetischen Präparate der Schilddrüse und die natürlichen Produkte aus den Nebenschilddrüsen auf ihre die Gewebsoxydation steigernde Wirkung geprüft.

Erst den Forschungen der letzten Jahre blieb es vorbehalten, die chemische Natur der von der Schilddrüse produzierten wirksamen Stoffe und die Art ihrer pharmakologischen Wirkungen zu klären. Seit den Arbeiten von Baumann (1) weiß man, daß es nicht möglich ist, das gesamte in der Thyreoidea vorhandene Jod in aktiver Form zu erhalten. Das Baumann'sche Jodothyrin enthielt nur etwa 15 Prozent des Gesamtschilddrüsenjods, die Menge des in Form von Thyroxin isolierbaren Jods beträgt etwa 14 Prozent des Jodgehaltes der Schilddrüse. Diese große Differenz zwischen dem aktiven und dem Gesamtjod blieb zunächst wenig beachtet oder wurde auf die Unzulänglichkeit der chemischen Isolierungsmethoden zurückgeführt. Jedoch liegt hier der Gedanke sehr nahe, daß diese Differenz durch Unterschiede in der chemischen Konstitution der jodhaltigen Substanzen, die in der Schilddrüse enthalten sind, verursacht wird.

Diese Vermutung wurde durch die Arbeiten Kendall's bestätigt, dem es durch Barytbehandlung gelang, in der Schilddrüse zwei jodhaltige Fraktionen aufzufinden. Die eine von ihnen ist in Säuren unlöslich und liefert bei der weiteren Behandlung das Thyroxin. Die andere ist in Säuren löslich und aus ihr kann kein Thyroxin gewonnen werden. Kendall fand dann weiter, daß auch die säureunlösliche Jodfraktion nur etwa 20 bis 30 Prozent Thyroxinjod enthält. Die übrigen 70 bis 80 Prozent des Jods müssen demnach in anderer Form vorliegen. Da dieser Anteil aber noch nicht näher zu definieren und innerhalb der physiologischen Wirksamkeit der Thyreoidea noch nicht unterzubringen war, schlossen Kendall und Simonsen, daß es zur Zeit noch nicht möglich sei, die Wirksamkeit von frischer und getrockneter Schilddrüse durch die daraus isolierbare Thyroxinmenge allein zu erklären. Da ferner der säurelösliche Jodanteil bei der Barythydrolyse damals im physiologischen Versuch von Kendall und Plummer als unwirksam gefunden wurde, so wandte sich naturgemäß die ganze Aufmerksamkeit zunächst der säureunlöslichen Komponente, dem Thyroxin, zu. Daß es sich beim Thyroxin nicht um eine einfache Jodverbindung handelt, hat schon Zawadowski (2) nachgewiesen, der im Axolotlversuch das Thyroxin

durch anorganisches Jod zu ersetzen versuchte. Er fand, daß unter dem Einfluß von anorganischem Jod wohl eine Metamorphose eintritt, zur Erzielung einer vollständigen Metamorphose aber relativ sehr hohe Dosen nötig sind (bis zu 0,5 mg Jod gegenüber 0,003 bis 0,01 mg Thyroxin). Er schloß daraus, daß das Jod nicht in elementarer Form wirkt, sondern erst zum Bestandteil komplizierter organischer Verbindungen werden muß, die mit dem Thyroxin identisch oder ihm ähnlich sind. Diese Synthese aus einfacherem Jod- und Aminosäurekomponenten finde in der Schilddrüse statt.

Nun gelang es vor ungefähr zwei Jahren Harrington und Randall nachzuweisen, daß die säurelösliche Jodfraktion ausschließlich aus Dijodtyrosin besteht. Es gelang ihnen ferner, dieses Dijodtyrosin rein herzustellen aus dem Jodthyreoglobulin. In den darauf von Harrington und Randall untersuchten Schilddrüsen verteilte sich das Jod zu gleichen Teilen auf das Thyroxin und Dijodtyrosin. Dieser Befund beweist, daß die Schilddrüse zum mindesten zwei nahe verwandte, aber doch verschiedene jodhaltige Verbindungen enthält. Es ist noch nicht ganz geklärt (3), ob die Schilddrüse etwa das Jod zuerst in der Form des Dijodtyrosin bindet, um daraus je nach Bedarf Thyroxin herzustellen. Auch ist noch nicht erforscht, ob das Dijodtyrosin etwa die Ausgangssubstanz der zweiten Stoffwechselaktiven Thyroxinkomponente, des Dijodhydrochinons darstellt; schließlich ist noch völlig unübersichtlich, wo und wie diese beiden an sich weniger aktiven Bestandteile vielleicht zu dem hochwirksamen Thyroxinmolekül vereinigt werden. Denn es ist bis jetzt noch nicht gelungen, in vitro das Thyroxin durch Komplexbildung eines Dijodtyrosin- und Dijodhydrochinonmoleküls zu synthetisieren. In physiologischer Beziehung läßt sich nur soviel sagen, daß das Dijodtyrosin offenbar zu den funktionell bedeutsamsten Schilddrüsensubstanzen gehört und daß es die Wirkung des Thyroxins wesentlich beeinflussen kann.

Aus dem Gesagten ergibt sich die Frage, wie die genannten Schilddrüsenprodukte den menschlichen und tierischen Stoffwechsel beeinflussen. Darüber gehen die in der Literatur veröffentlichten Ergebnisse weit auseinander. Lange Zeit nahm man allgemein an, daß die Erhöhung des Grundumsatzes beim Basedowkranken durch eine Steigerung der allgemeinen Gewebsvitalität bedingt sei, die man wiederum dem im Übermaß in den Kreislauf gelangenden Thyroxin zuschrieb. Hierfür würden auch die Versuchsergebnisse Tsukamoto's (4) sprechen, der im Blute von mit Schilddrüsenpräparaten gefütterten Kaninchen einen gesteigerten Sauerstoffverbrauch fand, während letzterer im Blute thyreoidektomierter Tiere vermindert war. Desgleichen fand dieser Autor auch die Sauerstoffzehrung des Blutes von Basedowkranken sehr hoch.

Dresel (5) beobachtete im Leber- und Nierengewebe von Ratten nach subkutaner Injektion von 1 mg Thyroxin „Roche" nach 5 Stunden eine deutliche Oxydationssteigerung. Am deutlichsten war diese Steigerung nach 24 Stunden.

Auch Ahlgren (6) fand, daß Thyroxin in sehr geringen Konzentrationen noch eine oxydationssteigernde Wirkung auf die Gewebsatmung ausübt.

Hicks (7) untersuchte die Sauerstoffaufnahme von Brei aus Rattenmuskulatur im Barcroft-Differential-Manometer und fand bei den Tieren, denen vor dem Versuche sechs Wochen lang wöchentlich 0,7 mg Thyroxin injiziert worden war, eine Vermehrung der Sauerstoffzehrung um 20 Prozent gegenüber den Kontrolltieren.

Die oxydationssteigernde Wirkung des Thyroxins konnte auch von Euler (8) an fein verteilter Froschmuskulatur nachweisen mit maximaler Wirkung bei einer Konzentration von 10^{-15}. Dieselben Ergebnisse, die er mit der Methylenblaumethode nach Thunberg erhielt, gewann er bei der Untersuchung nach der Methode von Warburg.

Im Gegensatz zu den bisher genannten Versuchsergebnissen gelang es Myhrman (9) in keinem Falle — es wurden von ihm Froschmuskeln, Meerschweinchenleber und Darmschleimhaut des Kalbes untersucht — in vitro nach Zusatz von Thyroxin eine oxydationssteigernde Wirkung mit Hilfe der Thunbergschen Methylenblaumethode nachzuweisen.

Auch v. Verebély (10) untersuchte die oxydationssteigernde Wirkung des Thyroxins an isolierten überlebenden Organen, denen das Präparat in vitro zugesetzt wurde. Er fand ebenfalls bei Leber und Muskeln von Ratten keine Steigerung der Oxydation.

Desgleichen konnte Büngeler (11) in Übereinstimmung mit Rothschild, Paasch und Rheinwein in keinem Falle an Leber, Niere und Muskulatur von Ratten, Mäusen und Meerschweinchen eine über die Fehlergrenze hinausgehende Sauerstoffsteigerung durch Zugabe von Thyroxin zur Suspensionsflüssigkeit beobachten. Die genannten Autoren machten vielmehr die Feststellung, daß Thyroxin in höherer Konzentration die Oxydation in geringem Maße hemmt.

Andererseits fand v. Verebély (10), daß beim Menschen 1 mg Thyroxin den Grundumsatz um 2 Prozent steigert. Injizierte er 2 mg synthetisches Thyroxin Ratten subkutan, so war nach 38 Stunden eine Steigerung des Grundumsatzes von 32 Prozent zu beobachten, während die Grundumsatzbestimmung bei demselben Tier schon nach 8 Stunden nur eine Steigerung von 3,61 Prozent ergab. Bei Berücksichtigung dieser Tatsache, daß Thyroxin bis zur Entfaltung seiner Wirkung einer gewissen Inkubationszeit bedarf, was ja, wie oben erwähnt, Dresel und Kendall auch beobachteten, liegt die Erklärung nahe, daß das Thyroxin seine oxydationssteigernde Wirkung nicht unmittelbar auf die Zellen des Organismus, sondern durch die Vermittlung eines anderen Organes beziehungsweise eines von ihm produzierten Hormones, das die Oxydation beeinflußt, ausübt. Der Befund, daß Thyroxin eine verhältnismäßig lange Zeit gebraucht, bis es zur Wirkung gelangt, und daß es weiter in vitro nicht auf

Organe einwirkt, die im Organismus deutlich seiner Wirkung unterworfen sind, legte den Versuch nahe, das vermittelnde Organ zu suchen und in vitro zu untersuchen. Hierbei wurde als Mittlerorgan das Zentralnervensystem gefunden. Bei der nunmehr angestellten Untersuchung der Wirkung des Thyroxins auf das Zentralnervensystem wurde folgendes festgestellt: Thyroxin steigert zwar die Oxydation an überlebenden, isolierten Organen im allgemeinen nicht; aber die Oxydation des Hirnes wird durch Thyroxingaben in vitro unmittelbar gesteigert.

In derselben Richtung gehen auch die Versuche Büngelers (11), der gleichfalls untersuchte, ob die nach Thyroxinzufuhr beobachtete Steigerung des Sauerstoffverbrauches des Organismus dadurch zustande kommt, daß Thyroxin nach der Resorption zu den Zellen transportiert wird und direkt in ihren Stoffwechsel nach Art eines Katalysators eingreift, oder ob bei der Stoffwechselsteigerung des Thyroxins eine Vermittlung des Nervensystems vorliegt. Er fand nach parenteraler Zufuhr von Thyroxin am lebenden Tier eine Steigerung des gesamten Sauerstoffverbrauches bis zu 30 und 40 Prozent. Wurde aber in diesem Zustande das Tier getötet, so wies die Untersuchung von Muskulatur, Leber und Niere des Tieres keinerlei Abweichungen von der Norm auf. Wichtig aber ist noch die Beobachtung, daß nach 15 Tage langer Schilddrüsenfütterung eine Steigerung der Atmung von Leber, Niere, Lunge und Haut um 20 bis 30 Prozent auch in vitro festgestellt werden konnte, die auch nach weiterer Verfütterung bis zu 30 Tagen nicht mehr zunahm. In dem ersten Ergebnis sieht Büngeler den deutlichen Beweis, daß die stoffwechselsteigernde Wirkung des Thyroxins, was, wie oben erwähnt, auch v. Verebély schon erkannt hatte, nicht so zustande kommt, daß das im Blute zirkulierende Hormon direkt in den Zellstoffwechsel eingreift, sondern das die Oxydationssteigerung auf dem Umwege über das Nervensystem hervorgerufen wird. Der zweite Versuch zeigt, daß nur eine über längere Zeit gehende Darreichung von Schilddrüsensubstanz sowohl eine Erhöhung des Gesamtstoffwechsels als auch eine deutliche Erhöhung des Sauerstoffverbrauches des überlebenden Gewebes bewirkt. Schließlich zeigte Asher (12), daß die Schilddrüsensekretion unter dem regulierenden Einfluß des sympathischen Nervensystems steht. Freilich kann ihre Unabhängigkeit ziemlich weit gehen, da die Schilddrüse zu den autonomen Organen gehört.

Nach der Entdeckung des Dijodtyrosins durch Harrington und Randall war es vor allem wiederum Abelin (1), der sich um die weitere Aufklärung der Wirkung und der Bedeutung des Dijodtyrosins innerhalb der Schilddrüsenphysiologie bemühte. Er ging von der Vorstellung aus, daß das Dijodtyrosin ein Ergänzungsstoff des Thyroxins sei. Da die übliche Prüfung des Dijodtyrosins allein auf den Grundumsatz und den Leberstoffwechsel ein negatives Resultat gezeitigt hatte, prüfte er es mit Thyroxin zusammen auf seine Wirksamkeit. Hierbei fand er, daß es durch Darreichung des Dijodtyrosins

möglich sei, die Wirkung des Thyroxins beziehungsweise der Thyreoidea erheblich abzuschwächen sowie dessen Giftigkeit herabzusetzen. Diese Wirkungsart beobachteten auch Morawitz und Kommerell, die fanden, daß Dijodtyrosin bei Basedow günstig wirkt. Die charakteristische Dijodtyrosinwirkung läßt sich auch hier genau wie beim Thyroxin nicht als eine einfache Jodwirkung erklären. Es muß vielmehr angenommen werden, daß zwar aus dem Dijodtyrosin etwas Jod abgespalten wird, aber zum größten Teile das Gesamtmolekül zur Wirkung gelangt.

Abelin und Parhon (13) bestätigen die genannten Befunde durch Versuche über die Wirkung des Dijodtyrosins bei hyperthyreoidisierten Tieren. Sie waren fast regelmäßig imstande, durch Dijodtyrosingaben stark hyperthyreoidisierte Tiere vor dem Exitus zu retten: Nach Dijodtyrosin nahmen die Tiere bald an Gewicht wieder zu, die Tachykardie, die Atemfrequenz und die Grundumsatzerhöhungen gingen herunter, die Schweißausbrüche und Diarrhoen schwanden allmählich. Diese Wirkung des Dijodtyrosins ließ sich einwandfrei als eine Wirkung sui generis feststellen; denn, wie auch schon eingangs erwähnt, läßt sich durch nur anorganisch gebundenes Jod eine solche Wirkung nicht erzielen. Harrington und Randall (1) bezeichneten in ihren Untersuchungen das Thyroxin als die aktive, das Dijodtyrosin als die inaktive Schilddrüsenfraktion. Diese Inaktivität des Dijodtyrosins ist aber nur eine relative; denn erstens beeinflußt das Dijodtyrosin ebenso wie das Thyroxin die Froschlarvenmetamorphose, zweitens müssen dem Dijodtyrosin auch gewisse stoffwechselphysiologische Wirkungen zugeschrieben werden, was sich ja deutlich, wie vorher gezeigt, am hyperthyreoidisierten Tier nachweisen läßt. —

Trotz all dieser Ergebnisse bleibt in der Schilddrüsenphysiologie noch eine Reihe von Fragen offen. Die Thyroxin-Dijodtyrosin-Wirkung ist auch heute noch nicht völlig geklärt. Nach Plummer (1) ist das Thyroxin befähigt, die Energietransformation auf katalytischem Wege zu beschleunigen: Die Höhe des Grundumsatzes richtet sich hiermit nach der jeweils verfügbaren Menge des Thyroxins. Von großer Wichtigkeit und therapeutisch wertvoll ist die Tatsache, daß zum Beispiel durch Dijodtyrosinzufuhr zusammen mit einer spezifischen Ernährung die Wirkungsintensität des Thyroxins abgeschwächt werden kann. Die jedem Organismus innewohnende, experimentell nachweisbare antithyreoidale Kraft kann auf diese Weise verstärkt werden. Durch Dijodtyrosinzufuhr ist es dann schließlich, wie schon erwähnt, einwandfrei gelungen, das schwere, tödliche Bild der experimentellen Hyperthyreose in einen weniger gefährlichen Zustand überzuführen.

Zum Schluß sei noch einmal kurz zusammenfassend betont, daß die gegenseitigen Beziehungen zwischen Thyroxin und Dijodtyrosin nicht als starre Gebilde, sondern als leicht verschiebliche Reaktionen gedacht werden müssen. Abelin (1) glaubt dem Dijodtyrosin je nach

den vorliegenden Bedingungen zwei entgegengesetzte Wirkungen zuschreiben zu können: Erstens bei einem Überschuß von Thyroxin einen Ausgleich von dessen Wirkung, zweitens unter anderen Bedingungen ebenfalls gewissermaßen zum Ausgleich eine leichte Anregung der Thyroxinproduktion. Er glaubt die physiologische Einheit der Schilddrüsenwirkung eher im natürlichen eiweißhaltigen System „Thyroxin-Dijodtyrosin" als in dem künstlich abgetrennten Thyroxin vorzufinden. —

Die vorgenannten in der Literatur vorliegenden Untersuchungsergebnisse bildeten den Ausgangspunkt unserer Versuche. Während im pharmakologischen Institut, Rostock, festgestellt wurde, daß Thyroxin und Dijodtyrosin die mit Hilfe der von Warburg angegebenen Apparatur bestimmte Atmung von Gewebsschnitten in vitro nicht beeinflußten, suchten wir festzustellen, ob die Reduktionskraft von Geweben durch die genannten Substanzen geändert wird. Diese Versuche wurden mit Thyroxin und Dijodtyrosin durchgeführt. Diese Substanzen sind in Wasser unter Zusatz von Alkali löslich (0,3 Prozent Na OH). Als Suspensionsflüssigkeit diente aqua dest. von der gleichen Alkalität. Die Versuche wurden nach der von Lipschitz (14) angegebenen Methode der Nitroreduktion ausgeführt. Das Verfahren von Lipschitz (15) beruht auf der Reduktion des o-Dinitrobenzols zu Nitrophenylhydroxylamin bei der Berührung mit lebendem Gewebe. Während Dinitrobenzol selbst in Wasser unlöslich ist, stellt das Nitrophenylhydroxylamin eine wasserlösliche Verbindung von tiefgelber Farbe dar. Diese bei längerem Stehen des Dinitrobenzols mit feinverteiltem Gewebsbrei entstehende Gelbfärbung wird daher zum Indikator der Reduktionsstärke und kann unter Verwendung einer Kontroll-Lösung zur quantitativen kolorimetrischen Bestimmung verwandt werden. Als Kolorimeter diente der von Autenrieth und Königsberger angegebene Apparat. Untersucht wurden Thyroxin „Roche" und „Schering-Kahlbaum" und Dijodtyrosin „Hoffmann-La Roche". Das zu prüfende Gewebe — es handelt sich bei den Versuchen ausschließlich um Froschmuskulatur — wurde sofort nach der Tötung dem Körper des Tieres entnommen und auf eisgekühlter Glasplatte mit der Schere so fein wie möglich zerschnitten. Für den Kontrollversuch wurde eine bestimmte, abgewogene Menge Froschmuskulatur (1 bis 2 Gramm) in vorgekühlte Erlenmeyerkölbchen in 20 ccm Flüssigkeit eingebracht. Bei den Versuchsansätzen selbst gelangte die feinverteilte Froschmuskulatur in gleicherweise vorgekühlte Kölbchen mit 20 ccm Thyroxin- bezw. Dijodtyrosinlösung bestimmter Konzentration. Nach 15 Minuten wurde zu allen Ansätzen 0,3 g m-Dinitrobenzol hinzugefügt. In seinen ersten Untersuchungen hatte Lipschitz mit m-Dinitrobenzol gearbeitet. Erst nachträglich stellte sich heraus, daß die Reaktion nur dann zustande kommt, wenn jenes Präparat mit etwas o-Dinitrobenzol verunreinigt ist, was eigentlich immer der Fall ist. Nach mehrmaligem Umschütteln wurden die Kölbchen bei mittlerer Zimmertemperatur von etwa 15 bis 17 Grad C sich selbst überlassen und

nach 6 Stunden bezw. nach 24 Stunden mit der Lösung des Kontroll-Versuches verglichen. Hierbei wurde der Keil des Kolorimeters mit der Kontroll-Lösung gefüllt, die zu jeder Versuchsreihe frisch angesetzt wurde. Die zu untersuchende Flüssigkeit gelangte, wenn nötig in der entsprechenden Verdünnung, in den Vergleichstrog. Es wurden stets mehrere Ablesungen hintereinander vorgenommen, dann aus den Ablesungen der Mittelwert bestimmt. Die zu den Versuchen benutzten Thyroxin- bezw. Dijodtyrosinlösungen wurden jedes Mal frisch bereitet, da es sich gezeigt hat, daß einen oder gar mehrere Tage alte Lösungen nicht weiter verwendbar sind.

Außerdem untersuchten wir die Präparate der Nebenschilddrüsen auf ihren die Gewebsreduktion beeinflussenden Effekt. Geprüft wurden die Präparate der Nordmark-Werke, Hamburg, und zwar die getrocknete Substanz der Nebenschilddrüsen „Parathyreoideae" und ein „Parathyreoideae-Extrakt". Das Untersuchungsmaterial bestand aus Froschmuskulatur, die Versuchsanordnung und die Art der Prüfung war genau die gleiche wie bei Thyroxin und Dijodtyrosin. Lediglich aus der getrockneten Nebenschilddrüsensubstanz, die sich nicht in Lösung bringen ließ, mußte eine Aufschwemmung hergestellt werden. Letztere wurde dann filtriert und das Filtrat bei den Versuchen zugesetzt.

In Vorversuchen wurde zunächst festgestellt, daß Zusatz von Thyroxin bezw. Dijodtyrosin zu m-Dinitrobenzol im Verlauf von 24 Stunden keine Gelbfärbung der Lösung infolge Bildung von Nitrophenylhydroxylamin zur Folge hat. Des weiteren wurde versucht, ob es möglich ist, statt Muskulatur ein anderes Organ zu benutzen, das leichter zerkleinert werden kann. Insbesondere schien hierfür das Gehirn geeignet. Da indessen bei Verwendung von Gehirnsubstanz bei der Filtration am Ende des Versuches trübe Lösungen erhalten wurden, die für eine kolorimetrische Bestimmung unbrauchbar sind, und da außerdem sämtliche verwendeten Enteiweißungsmittel die während der Versuche entstandene Gelbfärbung mehr oder weniger vollständig vernichteten, blieb nur übrig, die von Lipschitz angegebene Methodik unter Verwendung von Froschmuskulatur zu benutzen. Diese Versuchsanordnung hat den Nachteil, daß es unmöglich ist, die jeweils zum Ansatz zugesetzten Mengen Froschmuskulatur in jedem Fall in vollständig gleicher Weise zu zerkleinern. Und hierauf ist es wohl zurückzuführen, daß in Versuchen, die unter möglichster Einhaltung gleicher Versuchsbedingungen durchgeführt werden, nicht gleiche Mengen Nitrophenylhydroxylamin gebildet werden, sondern Schwankungen um 20 Prozent auftreten. Diese Schwierigkeit machte es erforderlich, eine sehr große Zahl von Kontrollversuchen auszuführen, um zuverlässige Versuchsergebnisse zu erhalten. Der Übersichtlichkeit wegen seien diese Versuche nicht alle hier aufgeführt, sondern es sollen nur die Ergebnisse mitgeteilt werden, die sich aus der Summe der Untersuchungen ergaben:

I. Thyroxin.

	Thyroxinkonzentration in mg %	Wirkung auf die Reduktionskraft von Froschmuskulatur
a) unbestrahlt	0,5	wirkungslos
	2,5	wirkungslos
	5,0	Förderung um 12 %
	10,0	Hemmung um 20 %
b) ½ Stunde lang mit Blaulicht bestrahltes Thyroxin	10,0	Hemmung um 30 %
c) ½ Stunde lang mit Rotlicht bestrahltes Thyroxin	10,0	Hemmung um 8 %
d) ½ Stunde lang mit Grünlicht bestrahltes Thyroxin	10,0	Hemmung um 10 %

In 0,5 bis 2,5 mg% Konzentration erwies sich somit Thyroxin als wirkungslos, in einer solchen von 5,0 mg% förderte und in 10 mg% Konzentration hemmte es. Dieses Ergebnis entspricht den Befunden von Ploenes (16), wonach Thyroxin in niedrigen Konzentrationen fördernd, in höheren hemmend auf die mit der Methode von Thunberg untersuchte Entfärbung von Methylenblau wirkt.

Des weiteren zeigten die Versuche, daß Thyroxin ebenso wie andere Hormone (Insulin, Adrenalin, Ovarialhormon) sehr strahlenempfindlich ist und durch Blaulicht aktiviert, durch Rot- und Grünlicht gehemmt wird.

II. Dijodtyrosin.

	Dijodtyrosinkonzentration in mg %	Wirkung auf die Reduktionskraft von Froschmuskulatur
a) unbestrahlt	0,05	wirkungslos
	0,25	wirkungslos
	0,5	Förderung um 40 %
	1,0	Förderung um 20—30 %
	2,0	Hemmung um 8 %
	5,0	Hemmung um 35 %

	Dijodtyrosinkonzentration in mg %	Wirkung auf die Reduktionskraft von Froschmuskulatur
b) ½ Stunde lang mit Blaulicht bestrahltes Dijodtyrosin	1,0	Förderung um 8 %
	2,0	Hemmung um 10 %
	5,0	Hemmung um 4 %
c) ½ Stunde lang mit Rotlicht bestrahltes Dijodtyrosin	2,0	Hemmung um 8 %
	5,0	Hemmung um 15 %
d) ½ Stunde lang mit Grünlicht bestrahltes Dijodtyrosin	5,0	Hemmung um 46 %

Das — zunächst überraschende — Ergebnis dieser Versuche ist somit, daß Thyroxin und Dijodtyrosin in ihrer Wirkung auf die Reduktionskraft von Froschmuskulatur nicht Antagonisten sind, wie nach den Untersuchungen von Abelin (1) zu erwarten gewesen wäre, sondern daß Dijodtyrosin ebenso wie Thyroxin in niedrigen Konzentrationen fördernd, in hohen hemmend auf Dehydrierungsvorgänge wirkt. Ein gleichartiges Ergebnis erhielt auch Ploenes (1. c.) bei seinen analogen Untersuchungen unter Verwendung der Thunbergschen Methodik. Dieses Ergebnis ist ferner auch in der Richtung bemerkenswert, als der Zusatz von Thyroxin, wie oben ausgeführt wurde, zu Gewebsbrei in vitro nicht mit Sicherheit den Sauerstoffverbrauch der Gewebe steigert. Die Versuche bilden somit einen weiteren Beweis dafür, daß Oxydations- und Dehydrierungsprozesse zwei voneinander unabhängige und Giftwirkungen gegenüber verschieden empfindliche Stoffwechselleistungen der Zellen sind. Aus dem Umstande, daß die Schilddrüsenstoffe in erster Linie diejenigen Stoffwechselvorgänge beeinflussen, die ohne Sauerstoff verlaufen (Milchsäurebildung, Dehydrierung, Hefegärung), ergibt sich mit großer Wahrscheinlichkeit die Schlußfolgerung, daß der gesteigerte Stoffumsatz und der gesteigerte Sauerstoffverbrauch die Folgen einer Vermehrung der oxydablen Abfallstoffe sind, deren Bildung unter der Wirkung des Thyroxins vermehrt ist.

Des weiteren zeigen die von uns angestellten Versuche, daß auch Dijodtyrosin sehr strahlenempfindlich ist — indessen interessanterweise in anderer Art als Thyroxin: Blaulicht hemmt, Rot- und Grünlicht aktivieren die Wirksamkeit des Dijodtyrosins.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß die Bestrahlung der genannten Substanzen mit den Lampen erfolgte, die Keeser (17) bei

seinen Versuchen über die biologische Wirksamkeit monochromatischen Lichtes verwendete.

III. Parathyreoidea.

Ferner wurde die Einwirkung von Parathyreoidea auf die Dehydrierungsprozesse überlebender Froschmuskulatur unter Verwendung der geschilderten Untersuchungstechnik geprüft. Hierzu wurden 1. das Präparat „Parathyreoideae" der Nordmark-Werke, von dem 0,5 g in 50 ccm aqua dest. aufgeschwemmt, leicht erwärmt und filtriert wurden, sowie ein Parathyreoidea-Extrakt der gleichen Fabrik, von dem 1 ccm mit 49 ccm aqua dest. verdünnt wurde, verwendet.

a) Filtrat des Präparates „Parathyreoideae".

In 20 ccm des Ansatzes befanden sich:

5 ccm	einer	1,0	proz. Lösung;	Ergebnis: Förderung	um	18 %
5 ccm	einer	0,1	proz. Lösung;	Ergebnis: Förderung	um	25 %
5 ccm	einer	0,01	proz. Lösung;	Ergebnis: Förderung	um	40 %
1 ccm	einer	0,01	proz. Lösung;	Ergebnis: Förderung	um	38 %
5 ccm	einer	0,001	proz. Lösung;	Ergebnis: Förderung	um	40 %
1 ccm	einer	0,001	proz. Lösung;	Ergebnis: Förderung	um	38 %

b) Parathyreoidea-Extrakt.

In 20 ccm des Ansatzes befanden sich:

20 ccm	eines	2	proz. Extraktes;	Ergebnis: Förderung	um	15 %
5 ccm	eines	2	proz. Extraktes;	Ergebnis: Förderung	um	30 %
1 ccm	eines	2	proz. Extraktes;	Ergebnis: Förderung	um	35 %
5 ccm	eines	0,2	proz. Extraktes;	Ergebnis: Förderung	um	50 %
5 ccm	eines	0,02	proz. Extraktes;	Ergebnis: Förderung	um	60 %
1 ccm	eines	0,02	proz. Extraktes;	Ergebnis: Förderung	um	150 %
1 ccm	eines	0,002	proz. Extraktes;	Ergebnis: Förderung	um	300 %

Besonders die unter b) aufgeführten Versuche zeigen in sehr eindrucksvoller Weise, daß sich in den Nebenschilddrüsen eine (?) Substanz befindet, die mit steigender Verdünnung in zunehmendem Grade die Dehydrierungsvorgänge in der Froschmuskulatur aktiviert. Auch dieser Prozeß, über dessen Natur zunächst noch nichts ausgesagt werden kann, beansprucht bereits jetzt Interesse, da auch die Nebenschilddrüsen — ebenso wie Thyroxin und Dijodtyrosin — nach Untersuchungen, die im Rostocker pharmakologischen Institut ausgeführt wurden, den Sauerstoffverbrauch von überlebendem Gewebe nicht beeinflussen.

Zusammenfassung

1. Es wurden die Befunde der Versuche geschildert, die bisher über die Wirkungen des Thyroxins und des Dijodtyrosins auf den Gaswechsel in der Literatur mitgeteilt wurden.

2. Ferner wurde der Einfluß von Thyroxin und Dijodtyrosin auf die Reduktion von Dinitrobenzol durch Froschmuskulatur untersucht. Hierbei wurde gefunden, daß beide Substanzen die Reduktionskraft der Froschmuskulatur in niedrigen Konzentrationen fördern, in höheren hemmen, somit unter den geprüften Bedingungen keine Antagonisten darstellen. Dies Ergebnis entspricht dem von Versuchen, die von anderer Seite mit einer anderen Methodik (derjenigen von Thunberg) erhalten wurden.

3. Thyroxin und Dijodtyrosin sind strahlenempfindlich, und zwar wird durch Blaulicht Thyroxin aktiviert, Dijodtyrosin gehemmt, während Rot- und Grünlicht Thyroxin hemmen und Dijodtyrosin aktivieren.

4. Schließlich wurde gefunden, daß in den Nebenschilddrüsen ein (?) Stoff enthalten ist, der mit zunehmender Verdünnung die Reduktion von Dinitrobenzol durch Froschmuskulatur fördert.

5. Da in früheren Untersuchungen, die im Rostocker pharmakologischen Institut durchgeführt wurden, gefunden worden ist, daß Thyroxin, Dijodtyrosin und Parathyreoidea den in der Warburg-Apparatur gemessenen Sauerstoffverbrauch überlebenden Gewebes nicht beeinflussen, so bilden die vorstehend geschilderten Versuche weiter einen Beweis dafür, daß Oxydations- und Dehydrierungsprozesse zwei voneinander unabhängige und Giftwirkungen gegenüber verschieden empfindliche Stoffwechselleistungen der Zellen sind.

Literatur

1. Vgl. Abelin: Klin. Wschr. 1931 II, 2201.
2. Zawadowski: Zeitschr. f. exp. Med. **61**, 526. 1928.
3. Abelin u. Wegelin: Klin. Wschr. 1932 II, 2103.
4. Tsukamoto: Tohoku journ. of exp. med. **6**, 286. 1925.
5. Dresel, Klin. Wschr. 1928 I, 504.
6. Ahlgren: Klin. Wschr. 1924 I, 667.
7. Hicks: Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci. **10**, 113. 1932. ref. in Ber. d. ges. Physiol. u. exper. Pharmakol. **70**, 63. 1933.
8. v. Euler: Klin. Wschr. 1933 I, 671.
9. Myhrman: Klin. Wschr. 1932 II, 2139.
10. v. Verebély: Klin. Wschr. 1932 II, 1705.
11. Büngeler: Klin. Wschr. 1933 I, 933.
12. Asher: Klin. Wschr. 1933 I, 392.
13. Abelin u. Parhon jr.: Klin. Wschr. 1932 II, 1455.
14. Lipschitz u. Gottschalk: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **191**, 1. 1921.
15. Kogoro Hikiji u. Takatoshi Hasegawa: Arch. f. exp. Pathol. **163**, 673. 1932.
16. Ploenes: Inaug. Diss. Münster 1933.
17. Keeser: Arch. f. exp. Pathol. **166**, 624. 1932; **170**, 500. 1933.

An dieser Stelle ist es mir eine besonders angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. E. Keeser für die Zuweisung des Themas und manche fördernde Anregung und Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Lebenslauf

Am 16. Dezember 1907 wurde ich als Sohn des kaufmännischen Beamten Johann Hackstein zu Duisburg-Ruhrort geboren. Dort bezog ich nach vierjährigem Grundschulbesuch das Realgymnasium bis zur Erlangung der Obersekunda-Reife. Nach fast einjähriger Unterbrechung besuchte ich dann von Herbst 1925 das Reform-Realgymnasium zu Dinslaken (Niederrhein), wo ich Ostern 1929 die Reifeprüfung ablegte. Seit dem Sommersemester 1929 studiere ich Zahnheilkunde an den Universitäten in Freiburg, Hamburg und Rostock. Das Physikum bestand ich im S/S 1931 in Hamburg. Seit dem S/S 1932 besuche ich die Universität in Rostock, wo ich jetzt meine Staatsprüfung ablegte.